

別紙 1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 武藤 久哲

論 文 題 目 Conditioned medium from stem cells derived from  
human exfoliated deciduous teeth ameliorates NASH via the Gut-Liver  
axis

(ヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清は、腸肝相関を通じて NASH を改善する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 江畑智希  
名古屋大学教授

委員 小寺泰弘  
名古屋大学教授

委員 丸山彰一  
名古屋大学准教授

指導教員 石上雅敏

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、Western Diet および高濃度糖水の経口投与と少量の  $\text{CCl}_4$  の腹腔内投与を併用することで作成した NASH マウスモデルに対して、乳歯歯髄幹細胞無血清培養上清 (SHED-CM) を投与することで病態改善が得られることを示した。組織学的な検討によって、SHED-CM は肝臓における炎症と線維化を有意に改善した。FITC-dextran を用いた腸管透過性評価によって、SHED-CM は肝線維化モデルにおける腸管バリア機能不全を改善することが確認された。さらに Caco-2 単細胞層に対して、SHED-CM は炎症刺激によるバリア機能不全を改善させる作用があることが示された。SHED-CM が NASH に対し腸管バリア保護作用を含む多面的な治療効果を発揮する新たな治療戦略となる可能性が示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 歯髄幹細胞のような間葉系幹細胞は、一般的に抗原性が低く、アレルギー反応などの副作用は来にくいと言われている。しかしながら、細胞を経静脈的に投与することは、肺塞栓などの合併症をきたす可能性があり、臨床応用等を視野に入れると上清を使用することによってそのリスクを軽減することが期待できると考えている。また、上清を使用することで、有効な因子をより濃縮することができるほか、投与量の調整が容易となることを期待している。
2. 今回の NASH モデルにおいて、SHED-CM の中に含まれるどの因子が病態改善に寄与したのかは、現時点では明らかではない。先行研究において、SHED-CM に含まれる HGF が肝細胞の保護効果を有することや、sSiglec-9 と MCP-1 が協調してマクロファージを介した抗炎症作用を発揮することが示されている。今回の NASH モデルにおいても、これらの因子が関与した可能性があると考えており、*in vivo* および *in vitro* の実験において今後検証されることが期待される。
3. 今回の検討においては、SHED-CM によって *in vivo* で腸内細菌が変化することなく腸管バリア機能が改善したこと、Caco-2 を用いた *in vitro* の実験において効果を認めたことから、直接的に腸管上皮に作用したと考えている。さらに確認するためには、デキストラン硫酸を用いた腸炎モデルなどの他の動物モデルも用いた検討が可能であると思われる。

本研究は、現在根本的な治療法が不足している NASH の治療法の新たな治療戦略として重要な基礎的知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	武藤久哲
試験担当者	主査 江畑智希		副査 <sub>1</sub> 小寺泰弘	
	副査 <sub>2</sub> 丸山彰一		指導教員 石上雅敏	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 細胞投与ではなく、上清を投与する意義について</li><li>2. 病態改善に寄与する、SHED-CMに含まれる因子は何か</li><li>3. 腸管バリア保護に対して有効であることをさらに証明する方法について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				